(Aus der Physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel)

Über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit der Harnsäure

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Albert Jung
von Zürich

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1927

(Aus der Physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel)

Über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit der Harnsäure

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Albert Jung
von Zürich

Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig
1927

Genehmigt auf Antrag des Referenten Prof. Spiro

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutter

in Dankbarkeit

gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545822_0045

Nach der Entdeckung der Harnsäure bei der Untersuchung von Harnsteinen durch Karl Wilhelm Scheele (1776) und dem Auffinden ihrer Salze im Gelenkknorpel und den Gichtknoten durch Pearson und Wollaston (1779) versuchten zahlreiche Forscher die Löslichkeit der Harnsäure in Wasser, Harn und Serum zu bestimmen. Es ist nicht möglich, die ganze ungeheure Literatur über diese Frage anzuführen, wir wollen nur die die vorliegende Frage am meisten berührenden Resultate erwähnen. Wir können das um so eher, als aus neuerer Zeit gute Zusammenfassungen bestehen (1). Daß über die Löslichkeitsverhältnisse in Harn und Blut lange Unklarheit herrschen mußte, wird bei der komplizierten und zudem variablen Zusammensetzung dieser Lösungsmittel nicht überraschen, besonders, da nicht einmal in Wasser übereinstimmende Werte gefunden wurden. So fanden Prout und Mitscherlich für kaltes Wasser die Löslichkeit der Harnsäure zu 1 : 10000, Bensch (dessen Werte lange maßgebend waren, da sie in Liebigs Laboratorium festgestellt worden waren) bei 20° 1 : 14800, Behrens und Roosen (1888) 1 : 10050, 1875 Magnier de la Source 1 : 16670. Erst 1900 gelang es W. His und Th. Paul, die Löslichkeit der Harnsäure bei 18° in Leitfähigkeitswasser einwandfrei zu 1 : 39480 oder 0,0253 g/l zu bestimmen (2).

Kürzlich fanden diese Werte eine Bestätigung durch Biltz (3), der bei 14° 0,0223 g/l fand.

Auch über die Löslichkeit der harnsauren Salze verdanken wir die ersten Untersuchungen W. His und Th. Paul (4), die dann durch

Gudzent (5) weiter fortgesetzt wurden. Dieser wandte auch zum erstenmal das Massenwirkungsgesetz auf die Lösungen der Harnsäure an.

Ringer (6) war unseres Wissens der erste, der den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit der Harnsäure untersuchte. Er kam aber nicht zu einheitlichen Resultaten. Erst Kohler (1) gelang es, in einwandfreier Weise die Wichtigkeit der Wasserstoffionenkonzentration, wie auch der Natrium- bzw. Kaliumionenkonzentration nachzuweisen. Er richtete aber sein Augenmerk weniger auf »echte Lösungen« als auf übersättigte Lösungen und das Verhältnis von Harnsäure zu den harnsauren Salzen im Bodensatz (8).

Es gibt nicht bald wieder einen Körper, bei dem man so genau umschreiben muß, was man unter Löslichkeit versteht, wie gerade die Harnsäure, die bekanntlich so überaus leicht »übersättigte« Lösungen bildet. Mit Michaelis (9) verstehen wir unter Löslichkeit die Konzentration, bis zu welcher ein Körper in Lösung geht bei Berührung mit dem festen Bodenkörper. Zur Löslichkeit gehören also zwei Phasen und die Löslichkeit stellt den Gleichgewichtszustand zwischen den beiden Phasen dar. Vorbedingung ist natürlich, daß sich die beiden Phasen genügend innig und lange berühren, damit die Sättigung eintreten kann. Es ist aber von Hulett (7) nachgewiesen worden, daß bei Körpern, die leicht Übersättigungen bilden, nur dann eine normal gesättigte Lösung erhalten werden kann, wenn diese im Gleichgewicht steht mit einer ebenen Fläche des festen Stoffes, der nicht bewegt werden soll, damit sich nicht kleinere Teilchen ablösen. Denn dadurch wäre schon die Bedingung zur Bildung einer übersättigten Lösung gegeben. Nach Smoluchowski (22) werden durch Umrühren die mikroskopischen Teilchen zwar rasch koaguliert, die Amikronen und Submikronen bleiben aber noch lange in Lösung. Die Beobachtung dieser Vorsichtsmaßnahmen war bei den Untersuchungen Huletts an Gipsplatten möglich, bei der Harnsäure aber ausgeschlossen.

Barkan (23) fand auch bei Uraten, daß die Löslichkeit von ihrer Herstellung und ihrem Dispersionsgrad abhängt. Es ist also möglich, daß auch unsere Lösungen nicht streng echte Lösungen sind, sondern übersättigt sein können. Wenn wir alle Bedingungen ins Auge fassen, sind tatsächlich viele Lösungen »übersättigt«. Dies hat aber bei der Harnsäure und ihren Salzen noch andere Gründe, als die verschiedene Teilchengröße der angewandten Präparate. Denn bei Harnsäure als Ausgangsmaterial gaben verschiedene Präparate fast gleiche Kurven im gleichen Puffergemisch, bei gleicher Temperatur. Unsere Lösungen unterscheiden sich aber noch in der Hinsicht von den übersättigten

Lösungen im gewöhnlichen Sinne, daß letztere meist bei höherer Temperatur oder sonst unter günstigeren Bedingungen hergestellt und zu Untersuchungen unter ungünstigeren Bedingungen verwandt werden.

Seit wir durch Sörensens (und andere) Standardlösungen imstande sind, jede beliebige Wasserstoffionenkonzentration durch verschiedene Puffersysteme herzustellen, und seit wir hauptsächlich durch die Arbeiten von Michaelis (9) und von Clark (13) sehr genau ausgearbeitete Indikatorenmethoden zur Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration besitzen, ist es relativ einfach, in größeren Reihen die Abhängigkeit der Löslichkeit eines Körpers von der Wasserstoffionenkonzentration zu verfolgen. Da sich der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration nach dem Massenwirkungsgesetze berechnen läßt, so besitzen wir darin noch eine gute Kontrolle der Versuchsresultate.

Die totale Löslichkeit $\mathcal{A}$ eines Stoffes setzt sich zusammen aus der Löslichkeit des undissoziierten Anteils λ, die als partielle Löslichkeit bezeichnet sei und allein von der Temperatur abhängig ist, und aus dem dissoziierten Anteil, der durch das Massenwirkungsgesetz bestimmt wird. $\mathcal{A} = \lambda +$ dissoziierter Anteil x. Für den Fall der Löslichkeit einer schwachen Säure läßt sich x, in diesem Falle das Säureanion, aus dem Massenwirkungsgesetz mit Hilfe der Dissoziationskonstanten k der Säure in folgender Weise bestimmen:

$$\frac{[\text{Säureanion}] \cdot [H^{\cdot}]}{[\text{undissoziierte Säure}]} = k = \frac{[\text{Säureanion}] \cdot [H^{\cdot}]}{\lambda},$$

folglich

$$\text{X} = \text{Säureanion} = \frac{\text{k}\lambda}{[H^{\cdot}]}$$

und

$$\mathcal{A} = \lambda + \frac{k\lambda}{[H^{\cdot}]} = \lambda \frac{([H^{\cdot}] + k)}{[H^{\cdot}]}.$$

Die »totale Löslichkeit« $\mathcal{A}$ ist daher von der $[H^{\cdot}]$ der Lösung abhängig, während die »partielle Löslichkeit« λ (für die gegebene Temperatur) konstant ist (vgl. Michaelis 9, S. 66)[1]).

In einer n-HCl-Lösung ist die Ionisation der Harnsäure ganz unterdrückt. His und Paul (2) fanden in n-HCl bei 18° eine Löslichkeit von 1 Mol in 7137 l, $\lambda = 1{,}401 \cdot 10^{-4}$. Die Dissoziationskonstante der ersten Stufe, k, beträgt nach denselben Autoren $1{,}5 . 10^{-6}$. Hiernach wäre für 18° bei einer beliebigen h (h nach Michaelis gleich Wasserstoffionenkonzentration)

$$\mathcal{A} = 1{,}40 \cdot 10^{-4} \frac{(h + 1{,}5 \cdot 10^{-6})}{h}\ ^{1}).$$

1) Michaelis (9) S. 68 berechnet nach dieser Formel die Löslichkeit der Harnsäure bei Blutreaktion, $h = 4{,}5 \cdot 10^{-8}$, zu $4{,}77 \cdot 10^{-4}$, statt auf $48{,}06 \cdot 10^{-4}$. Darum ist auch die Löslichkeit nicht dreimal, sondern über dreißigmal größer als in n-HCl, was mit unseren Versuchen übereinstimmt.

Ähnlich gestaltet sich die Rechnung für 37°. Hier beträgt nach F. Gudzent die Löslichkeit der Harnsäure in reinem Wasser 0,0649 g/l und die Dissoziationskonstante $2{,}3 \cdot 10^{-6}$. Daraus berechnet sich die Löslichkeit bei vollständiger Zurückdrängung der Dissoziation zu 0,0602, also $\lambda = 3{,}582 \cdot 10^{-4}$. Die Formel für 37° lautet daher:

$$A = 3{,}582 \cdot 10^{-4} \frac{(h + 2{,}3 \cdot 10^{-6})}{h}.$$

Nach der oben gegebenen Definition der Löslichkeit mußte die Versuchsanordnung folgende Bedingungen erfüllen:

1. Die Lösungen mußten bei der Versuchstemperatur durch Schütteln mit dem Bodenkörper gewonnen werden.

2. Die Wasserstoffionenkonzentration ($= h$) mußte durch Pufferlösungen konstant erhalten werden.

3. Die h mußte mit Indikatoren unter elektrometrischer Kontrolle nachgeprüft werden.

Wie aus diesen Bedingungen hervorgeht, verzichteten wir auf eine Konstanz der Kationenkonzentration.

Wir verwandten folgende Puffergemische:

(A) 0,1 n Natriumazetat + 0,1 n Essigsäure (p_H 3,24—6,2)
(a) 0,1 m Kaliumazetat + 0,1 n Essigsäure (p_H 3,24—6,2)
(C) 0,2 m Na_2HPO_4 + 0,1 m Zitronensäure (p_H 3,0—8) (14)

(Na) 0,067 m NaH_2PO_4 + 0,067 m Na_2HPO_4 (p_H 5,6—8,2)
(K) 0,067 m KH_2PO_4 + 0,067 m K_2HPO_4
(KNa) 0,067 m KH_2PO_4 + 0,067 m Na_2HPO_4
(NH_4) 0,067 m $NH_4H_2PO_4$ + 0,067 m $(NH_4)_2HPO_4$ (p_H 6,3—7,1)

(B) 0,1 m Borax + 0,2 m Borsäure (p_H 6,77—9,24)
(NaB) 0,1 m Borax + 0,1 n NaOH (p_H 9,44—11,08)

(HGl) 0,1 n HCl + 0,1 n Glykokoll (p_H 6,1—1,25)
(NaGl) 0,1 n NaOH + 0,1 n Glykokoll (p_H 7,8—11,3).

Zu je 10 ccm Puffergemisch setzten wir reine Harnsäure von Kahlbaum oder reines Natrium uricum von Merck oder ein nach Gudzent (5) hergestelltes Präparat, die beiden letzteren mit gleichen Ergebnissen, wobei immer darauf geachtet wurde, daß überall gleichviel Bodensatz vorhanden war. Dann wurden die Lösungen während 1—4 Stunden geschüttelt, teilweise sofort, teilweise erst nach 2—3 Tagen abfiltriert und im Filtrat die Harnsäure nach dem Verfahren von St. R. Benedict (15) bestimmt:

Zu 0,25—2,0 ccm Versuchslösung werden zwei Tropfen 5%ige KCN-Lösung aus einer Bürette zugegeben, 0,2—1,0 Folins Harnsäurereagens (100 g Na-Wolframat mit 80 ccm H_3PO_4 + 750 ccm H_2O 7 Stunden ge-

kocht, auf 1000 ccm aufgefüllt), dazu 10 ccm 20%ige Na_2CO_3-Lösung, $^1/_2$ bis 1 Minute stehen gelassen und dann mit destilliertem Wasser je nach der Intensität der Färbung auf 25 oder 50 ccm aufgefüllt. Zur Vergleichslösung, die zu jeder Bestimmungsserie frisch hergestellt wurde, da sonst 10—15 Minuten gewartet werden muß, bis die Versuchslösung die gleiche Farbtiefe hat, wurden von der Benedictschen Stammlösung (0,2 g/l) 0,4—5,0 ccm verwendet.

Die zugesetzte Menge von Folins Reagens muß dem Harnsäuregehalt der Lösung einigermaßen angepaßt sein, denn bei Überschuß tritt Trübung und Ausfällung ein, während bei zu geringer Zugabe die Färbung zu schwach ausfällt. Wir verwandten im allgmeinen für je 0,02 mg Harnsäure 0,1 ccm Folinsreagens, gingen aber nicht über 1 ccm hinaus.

Der kolorimetrische Vergleich wurde in dem Apparat von Dubosq im Dunkelzimmer bei blauem Licht vorgenommen, um immer die gleiche Belichtung zu haben und von Bewölkung und Dämmerung usw. unabhängig zu sein, da der Fehler bei schwankendem Licht recht groß sein kann. Es wurde ferner immer darauf geachtet, daß Versuchs- und Vergleichslösung ungefähr die gleiche Farbtiefe haben, da bei größeren Unterschieden auch die Versuchsfehler immer größer werden.

Ein Teil der Versuche wurde dann zur kolorimetrischen Bestimmung der h verwandt, die, wie auch Biltz (16) feststellte, in Pufferlösungen sehr genaue Resultate gibt. Für ungepufferte Lösungen scheint sich nach R. Stern (17), wenigstens in der Nähe des Neutralpunktes, diese Methode nicht zu eignen. Die Pufferlösungen wurden von Zeit zu Zeit auf ihre Konstanz mit der elektrometrischen Methode nachgeprüft.

I. Versuche mit Harnsäure bei 15—22° C.

Da uns kein Thermostat zu 18° zur Verfügung stand, war uns die Temperatur im Raume, wo geschüttelt wurde, gegeben. Sie betrug im Sommer 19—22°, im Winter 15—18° C. Diese Temperaturunterschiede haben sich als so geringfügig erwiesen, daß die normale Fehlergrenze nicht überschritten wurde.

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, ist der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit der Harnsäure ein außerordentlich großer. Von 0,0177 g/l bei p_H 2,28 stiegen die Werte bis 6,25 g/l bei p_H 8,7. Also um das 350fache! Trotzdem wir die Konzentration der Anionen oder Kationen in der Lösung nicht konstant hielten, ist die Übereinstimmung mit den berechneten Werten sehr beachtenswert, ja bei verschiedenen Reihen eine vollständige. Dies ist hauptsächlich der Fall bei Phosphatpuffergemischen mit nur einer Kationenart (Na, K, NH_4), während bei Vorhandensein von verschiedenen Kationen höhere Werte gefunden wurden. Auffallend ist der Befund, daß die Werte der Azetat- und der Zitratreihe höher sind als die berechneten, und auch in dem mit den Phosphatpuffern gemeinsamen Gebiet höher als die dort gefundenen. Es wird also eine spezi-

Tabelle 1.

p_H	Berechnet Harnsäure in g/l	A	HGl	K	Na	KNa	C	C	B	NaGl
1,25			0,0184							
1,64			0,0179							
2,28			0,0177							
2,92			0,0195							
3,24	0,0236	0,027					0,024			
4,0	0,0239		0,0235				0,026			
5,0	0,027	0,033					0,036			
5,4	0,0324	0,045					0,041	0,034		
5,6	0,0376	0,045		0,032	0,035			0,057		
5,8	0,0465	0,063			0,042		0,112	0,060		
6,0	0,0589	0,142	0,058	0,056	0,058	0,062	0,094	0,064		
6,2	0,0795	0,217		0,08	0,08	0,097	0,132			
		0,29	NH_4							
6,3	0,098	0,25	0,107							
6,4	0,112			0,112	0,120	0,166	0,368			
6,6	0,164		0,16	0,18	0,17	0,217	0,308			
6,8	0,246		0,26	0,22	0,27	0,357	0,401		0,37	
7,0	0,36		0,2	0,357	0,43	0,50	0,508			
7,2	0,583			0,60	0,54	0,816				
7,4	0,911			0,87	0,97	1,1				
7,6	1,43			1,00	1,2	1,48			1,54	
7,8	2,25			1,19	1,33	1,74			2,08	0,161
8,0	3,56			1,19	1,39	2,22			3,44	
8,2									3,77	0,3
									(2,28)	
8,6									5,80	0,79
									(2,25)	
8,7									6,25	
8,9									3,57	1,35
							NaB		(2,34)	
10,1							2,2			1,20
11,3							1,0			1,31

fische Einwirkung der Essigsäure bzw. Zitronensäureanionen anzunehmen sein.

Weiter ist interessant, daß die Werte (hauptsächlich von A und KNa), die höher sind als die berechneten, in der Zone von p_H 5,5—7,2 liegen, in dem von Schade (19) als Neutralzone bezeichneten Gebiet. Nach den Untersuchungen Kohlers (8) ist das allerdings nicht die Zone der maximalen Übersättigungsmöglichkeit, aber es ist doch die Zone, in der Harnsäure und harnsaure Salze nebeneinander bestehen, nach den Unter-

suchungen von L. I. Henderson und K. Spiro (21), was von großer Wichtigkeit zu sein scheint.

Sehr bemerkenswert ist eine Boratreihe, bei der noch eine Löslichkeit von 6,25 g/l nach 2stündigem Schütteln bei Zimmertemperatur und p_H 8,7 festgestellt werden konnte. Allerdings waren die Lösungen von p_H 7,4 an sehr unstabil und bei neuen Reihen werden nicht mehr so hohe Werte gefunden (Werte in Klammern). Es ist dies auch begreiflich, da die Löslichkeit für die Urate, die nach den Bestimmungen von Gudzent für Natriumurat 0,78 g/l und für Kaliumurat 1,4 g/l beträgt, wesentlich überschritten wurde, ganz abgesehen davon, daß bei der hohen Kationenkonzentration die Löslichkeit der entstandenen Urate sehr stark zurückgedrängt werden müßte.

Seit aber Barkan (23) nachgewiesen hat, daß die Urate je nach ihrer Herstellung und je nach ihrem Dispersionsgrad eine ganz verschiedene Löslichkeit erreichen können (vgl. Schade 19, S. 12ff.), ergibt sich für diese hohen Löslichkeitswerte, ihre schlechte Reproduzierbarkeit und ihre geringe Haltbarkeit eine neue Möglichkeit der Erklärung, trotzdem unsere Werte die höchsten Barkans noch übersteigen. Wir müssen dann annehmen, daß die Borsäure bzw. die Borationen eine feinere Dispersion begünstigen und damit die Löslichkeit erhöhen. So fände aber auch die Begünstigung der Löslichkeit durch die Azetat-, Zitrat- und Laktationen (18) ihre Erklärung darin, daß sie die Dispersion und damit die Löslichkeit erhöhen, oder, um den von Neuberg (29) eingeführten Ausdruck zu gebrauchen, hydrotropisch wirken. Es muß ja auffallen, daß fast regelmäßig die zusammen behandelten Lösungen eine fast einheitliche Kurve geben, während die Abweichungen meist bei getrennten Reihen gefunden wurden. Trotz aller Sorgfalt scheint eben doch die Dispersion in den Reihen, in denen sie eine Rolle spielt, verschieden zu sein. Diese Auffassung widerspricht nun nicht der früher gegebenen, daß die Löslichkeitserhöhung auf lockeren Doppelverbindungen oder Komplexen beruht, da Neuberg und Stern (17) gerade zur Erklärung der Hydrotropie solche Komplexe vermuten (vgl. aber auch Abschnitt V). Da wir mit Michaelis der Berechnung des Einflusses der Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit der Harnsäure die am schwersten lösliche Form zugrunde legten, ist es auch leicht verständlich, daß alle abweichenden Werte höher liegen als die berechneten, bis zu dem Punkte, wo die am schwersten lösliche Form des Natriumurats erreicht ist und auch die zweite Dissoziationskonstante der Harnsäure eine Rolle spielen könnte. Aber nicht nur Azetat-, Zitrat-, Laktat-, Borationen usw. haben Einfluß auf die Löslichkeit, sondern

auch die Harnsäure selbst scheint die Löslichkeit der Urate zu erhöhen (vgl. 37 und 38). In der Zone um p_H 6.0 herum finden wir die größten Differenzen zwischen den einzelnen Reihen, und gerade da ist ungefähr die Konzentration an Harnsäure derjenigen an Urat gleich (21). Schade (19) stellt sich vor, daß sie sich gegenseitig neutralisieren, wir hätten dann im Zustande der Isoelektrizität auch die größte Ausflockungsgeschwindigkeit. Es dürfte auch hauptsächlich Harnsäure und Urat ausfallen, da im Bodensatze relativ wenig andere Lösungsbestandteile gefunden wurden: von Kohler (1) Essigsäure, von Pfeiffer (39) Phosphate und gerade in dieser Zone das Quadriurat gefunden wurde (1).

Eine Beobachtung aus jüngster Zeit kann hier vielleicht noch angeführt werden. Als wir uns eine übersättigte Lösung von glukonsaurem Ca mit Natriumurat in der Wärme übersättigt hatten, sahen wir nach einiger Zeit in der Kälte ganz feine Nadeln von glukonsaurem Ca entstehen. Kurz darauf entstanden da und dort an den Nadeln kleine weiße Kügelchen, die sich zu typischen Sternen umwandelten, ganz wie man sie beim Ausfall von Natriumurat beobachten kann. Es trat dann aber rasch ein weiterer grobflockiger Niederschlag ein, so daß das Phänomen nicht weiter verfolgt werden konnte. Ob wir hier den gemeinsamen Ausfall einer Komplexverbindung vor uns hatten oder ob die Nadeln von glukuronsaurem Ca nur ein Kristallisationszentrum für das harnsaure Natrium waren, müssen weitere Untersuchungen ergeben. Zu bemerken wäre noch, daß bei der Ultrafiltration einer gleich hergestellten Lösung die Harnsäure quantitativ im Ultrafiltrat gefunden wurde.

II. Versuche mit Harnsäure bei 37° C.

Wie in der Einleitung näher ausgeführt wurde, lassen sich auch für 37° die zu erwartenden Werte ausrechnen.

Die Lösungen wurden wie die obigen angesetzt, bei 37° in Wasser vorgewärmt, in Stichproben auf ihre Temperatur geprüft und dann im Thermostaten bei 37° 2 Stunden geschüttelt. Nach dem Schütteln wurde in vorgewärmten Filtern abfiltriert und bei Zimmertemperatur bestimmt.

Den von uns bestimmten Werten sind noch die von Harpuder (18) bei konstanter Natriumionenkonzentration gefundenen beigefügt. Über genaueres ist in der Originalarbeit von Harpuder nachzulesen.

Wie bei den Reihen bei 18° zeigten sich wieder die stärksten Abweichungen von den berechneten Werten zwischen p_H 5,8 und 6,4 und die Löslichkeit stieg schon von 7,0 an nur mehr sehr wenig an. Das letztere hängt wohl damit zusammen, daß sich die Dissoziationskonstante des Wassers mit der Temperatur

Tabelle 2.

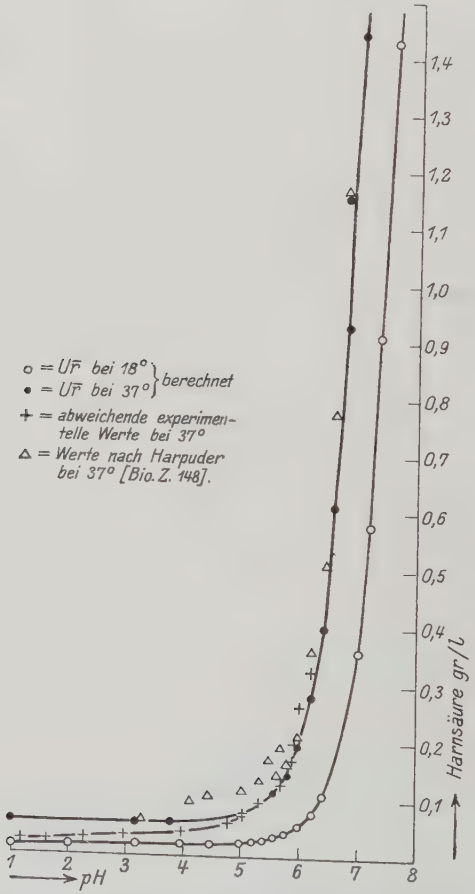
p_H	Harnsäure: g/l					
	berechnet	HGl	A	C	NaK	Harpuder
1,25		0,029				
1,645		0,027				
2,279		0,029				
2,92		0,028				
2,97				0,037		
3,24	0,061		0,041			0,068
4,1				0,04		0,093
4,44	0,064		0,052	0,054 (p_H 4,87)		0,110
5,66	0,115		0,115		0,125	0,198
5,8	0,147		0,167	0,13 (p_H 5,76)	0,174	
6,0	0,199		0,267		0,274	0,213
						0,249
6,4	0,408			0,425	0,432	0,510
						(p_H 6,47)

p_H	Harnsäure: g/l			
	berechnet	NaK	C	Harpuder
6,8	0,93	0,94	0,13	1,171
7,0	1,44	1,55		
7,4	3,52	2,14	0,031	
8,2		3,0		

ändert und der Neutralpunkt von p_H 7,07 bei 18° nach p_H 6,75 bei 37° verschoben ist. Daher liegt auch das p_H einer reinen Natriumuratlösung bei 37° bei 6,95 (5).

Es ist interessant, daß übereinstimmend bei HGl, A und C in unseren Versuchen bei 37° von p_H 5,6 abwärts sich die Werte immer mehr der Löslichkeit der Harnsäure bei 18° nähern, was dafür spricht, daß sich die »partielle Löslichkeit« der Harnsäure mit der Temperatur nur wenig ändert und die erhöhte Löslichkeit im wesentlichen auf einer Erhöhung der Dissoziationskonstanten beruht. Bei den Untersuchungen Harpuders zeigt sich diese Erscheinung nur in n/1000 HCl und in n/1000 H_2SO_4, wo er Werte von 0,052—0,055 g/l bei einem p_H von 3,29 fand, die auch unter der eingangs erwähnten »partiellen Löslichkeit« für 37° und unter den in den Reihen mit Na-Azetat und Na-Laktat bei gleichem p_H gefundenen liegen. Wir glauben aber nicht, daß die Konstanz der Natriumionenkonzentration an dem Unterschiede schuld ist, sondern daß im Gegenteil die Erhöhung der Anionenkonzentration die erhöhte

Löslichkeit zur Folge hatte. Denn gerade bei den viel zahlreicheren Reihen bei 18° zeigte sich uns, daß die Kationenkonzentration, wenn sie nur genügend ist und nicht verschiedene Kationen vorhanden sind, oder Anionen, die die Löslichkeitsverhältnisse verändern, bis fast zum



Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit der Harnsäure bei 18 und 37° C.

Neutralpunkte ohne Einfluß ist auf die Löslichkeit der Harnsäure und allein die Wasserstoffionenkonzentration maßgebend ist. Wie wir neulich in einer Arbeit mit Leuthardt zusammen gezeigt haben, ist auch die Pufferkapazität zu berücksichtigen, die zwar bei den üblichen Puffergemischen immer ausreichend ist, aber beim Konstanterhalten,

sei es der Anionen oder der Kationen, doch einmal zu klein werden kann und dann zu berücksichtigen ist.

Weiter ist zu beachten, daß gerade bei der Harnsäure das Anfangssystem eine große Rolle spielt. Harpuder bestimmte aber die Wasserstoffionenkonzentration immer am Schlusse der Reaktion. Wenn wir von p_H 6,0—6,8 eine Verschiebung des p_H durch die gelöste Harnsäure um je 0,1 annehmen, was durchaus möglich ist, fallen die Werte Harpuders mit den unserigen zusammen.

III. Der Einfluß von Harnstoff, Atophan, Glykokoll auf die Löslichkeit der Harnsäure.

Der große Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit der Harnsäure wirft ein ganz neues Licht auf viele Probleme und Theorien über die Harnsäurelöslichkeit. Es ist natürlich hier nicht möglich, auf alle Punkte einzugehen. Wir wollen aber an einigen Beispielen zeigen, wie wichtig die Beachtung dieses Faktors ist für die Erklärung von »Übersättigungen« und Löslichkeitserhöhungen.

Wenn Kohler (1) schreibt: »Die Übersättigungswerte und nicht die Löslichkeitswerte sind für die Betrachtungen und Besprechungen in den tierischen Flüssigkeiten zugrunde zu legen, da hier stets die Bedingungen zur Bildung übersättigter Lösungen gegeben sind«, und daß die Bodensatzharnsäure die Löslichkeit erhöhe, so beruht das eben zum großen Teil auf dem Einflusse der Wasserstoffionenkonzentration und der Eigenart der Harnsäure, daß sie sich, man möchte fast sagen, zuerst einseitig orientiert und daher zuerst das Gleichgewicht einstellt

$$\frac{[U^-] \cdot [H^+]}{[HU]},$$

(wenn $[U^-]$ die Konzentration der Harnsäureionen und $[HU]$ die Konzentration der undissoziierten Säure bedeutet), ganz unabhängig von den gleichzeitig anwesenden Kationen. Es geht daher meist vielmehr Harnsäure in Lösung als der Kationenkonzentration entsprechen würde. Erst im stärker alkalischen Teil überwiegt dann der Einfluß der Kationen. Der für Physiologie und Pathologie wichtige Teil ist aber gerade die Zone von p_H 5,5—7,5, in der die Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration ganz klar zutage liegt und sehr gut reproduzierbare Reihen erhalten werden konnten.

G. Rüdel (25) hat behauptet, daß die Harnsäure in Harnstofflösungen leichter löslich sei als in reinem Wasser. Schon durch W. His jr. und Th. Paul (2) und von F. Gudzent (27) wurde diese Behauptung

zurückgewiesen und durch eigene Versuche konnten wir nachweisen, daß eine 3%ige Harnstofflösung in Pufferlösungen die Löslichkeit der Harnsäure nicht erhöht.

Tabelle 3.

Nr.	p_H	Ur in g	Puffer	Berechnet	Harnsäure in g/l gefunden	Harnsäure in g/l ohne Ur gefunden
185	5,0	0,3	A	—	0,020	0,03
186	5,6	0,3	A	—	0,058	0,065
187	6,0	0,3	A	—	0,204	0,217
188	5,6	0,3	K	0,038	0,038	—
189	6,0	0,3	K	0,058	0,060	—
190	6,5	0,3	K	0,150	0,152	—
191	7,35	0,3	K	0,82	0,77	—

In jüngster Zeit versuchte R. Stern (28) die Löslichkeitserhöhung in wässerigen Lösungen durch Atophan und Natrium salicylicum auf deren hydrotrope Wirkung zurückzuführen, nachdem C. Neuberg selbst Versuche über die Löslichkeit der Harnsäure in Benzoaten (30), Salizylat (31) gemacht hatte. Da Neuberg aber die Lösung durch Erwärmen begünstigte, kommen seine Versuche bei unserer Besprechung nicht in Frage. R. Stern fand nun in Lösungen mit 1% Natrium salicylicum 100% Erhöhung und mit 0,1% Atophan eine solche von 41—48 mg in Leitfähigkeitswasser auf 122—129 mg Harnsäure/l, also um 200%. Wir haben ähnliche Versuche, aber mit feststehendem p_H angestellt.

Tabelle 4.

Nr.	p_H	Puffer	Harnsäure in g/l
	Harnsäure + 0,1% Atophan		
431	5,0	C	0,04
432	5,76	C	0,077
	Harnsäure ohne Atophan		
380	5,0	C	0,041
438	5,76	C	0,07
385	5,80	C	0,112

Da sich Atophannatrium in saurer Lösung in Atophan (das schwer löslich ist) und das Natriumsalz der zugesetzten Säure umsetzt, konnte Atophannatrium nur so im Puffer gelöst werden, daß wir 0,01 g Atophan-

natrium im sekundären Natriumphosphat lösten, darauf die entsprechende Menge primäres Phosphat zusetzten und dann zur klaren Lösung die überschüssige Harnsäure zufügten. Wir konnten uns überzeugen, daß die Lösung noch nach 24 Stunden klar war. Wir verwandten das Handelspräparat von Schering, das nach den Angaben von R. Stern Eukain enthält. Die elektrometrischen p_H-Messungen von R. Stern selbst beweisen, daß nicht das Atophannatrium allein, sondern auch die Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration die Löslichkeitserhöhung bewirkte. R. Stern fand bei einem p_H des Lösungswassers von 6,010 und der Atophannatriumlösung von p_H 7,062, in der bei 16° gesättigten Harnsäurelösung ein p_H von 5,025, in der mit 0,1% Atophannatrium »hydrotropisch« »übersättigten« Harnsäurelösung p_H 5,792, also eine Erhöhung um 0,75. Wir fanden in Pufferlösung C für p_H 5,0 in einem Falle 0,036 g Harnsäure/l und bei p_H 5,8 0,112 g; in Pufferlösung A bei p_H 5,0 0,033 g, bei p_H 5,9 0,111 g, beides ohne Atophan, also auch eine Erhöhung der Löslichkeit um 200% bei der gleichen Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration.

Wie wir oben ausführten, ist gerade bei diesen Puffern die Erhöhung der Löslichkeit größer, als für die p_H-Verschiebung berechnet wurde, und dieses Plus führten wir ebenfalls auf eine hydrotrope Wirkung zurück. Fassen wir nun die p_H-Verschiebungen Sterns ins Auge, so beträgt nach der Berechnung die Löslichkeitserhöhung allein durch p_H-Veränderung von 5,2—6,0 100%. Die Erhöhung durch Atophannatrium erniedrigte sich also auf die Hälfte. In unserem Versuche beträgt die Erhöhung bei p_H 5,76 gegenüber dem berechneten Werte nurmehr 50%, von 0,045 auf 0,077 g Harnsäure. Eine hydrotrope Wirkung des Atophans ist also wahrscheinlich, aber geringer, als sie Stern annahm, und sicher nicht höher, als die von Azetat und Zitrat, so daß in diesen Puffergemischen gar keine Erhöhung eintrat.

Harpuder (18) und andere haben nachgewiesen, daß Glykokoll die Löslichhaltung der Harnsäure erhöhe. Wie unsere Versuchsreihen mit Glykokoll als Puffersubstanz (HGl und NaGl) gezeigt haben, besteht nicht der geringste Einfluß auf die Löslichkeit der Harnsäure, wenn die Wasserstoffionenkonzentration in Betracht gezogen wird. Wir müssen aber betonen, daß Einflüsse auf die Löslichhaltung streng von Einflüssen auf die Löslichkeit zu trennen sind.

Wir möchten auch noch besonders darauf hinweisen, daß gerade in der Gegend des Neutralpunktes, der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration so groß ist, daß auch nur mehr elektrometrisch fest-

stellbare Unterschiede schon beträchtliche Differenzen hervorrufen können. Steigt doch die Löslichkeit der Harnsäure von p_H 6,6—7,6 von 0,16—1,4, also um das 9fache!

IV. Natriumurat bei 15—20° C.

Da der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit der Harnsäure von so großer Wichtigkeit ist, mußten unsere Versuche noch in der Richtung weiter geführt werden, daß wir Natriumurat als Bodenkörper verwendeten. Es war zu vermuten, daß sich ähnliche Verhältnisse zeigen würden, wie bei Harnsäure als Bodenkörper.

W. E. Ringer (6) fand auch nach 3—10tägigem Schütteln bei Natriumurat als Ausgangskörper den gleichen Wert wie bei Harnsäure in Natriumphosphatpuffer um p_H 6.0. Ebenso erhielten H. Bechhold und Ziegler (34) in sterilem Serum für Mononatriumurat und Harnsäure als Ausgangsmaterial bei 2—14tägigem Schütteln die gleichen Endresultate. Man beachte aber die lange Schütteldauer!

Es war uns nicht darum zu tun, zu beweisen, daß tatsächlich die gleichen Resultate erreicht werden können, sondern wir wollten unter den gleichen Versuchsbedingungen den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit des Natriumurats prüfen. Die Ergebnisse zeigen einen überwiegenden Einfluß der Kationenkonzentration und die Resultate waren nur in seltenen Fällen genau reproduzierbar, sondern neue Reihen gaben immer wieder neue Werte, aber die einzelnen Reihen meist kontinuierliche Kurven (vgl. 11).

Vielleicht geben uns gerade diese intermediären Produkte der Tabelle 5 einen Schlüssel zum weiteren Verständnis dieser »echten« Lösungen.

Wir versuchten in einer früheren Arbeit (11) an Hand des Massenwirkungsgesetzes die Ergebnisse zusammenzufassen. Es ergaben sich Anhaltspunkte dafür, daß jeweils Urat und die daraus entstandene Harnsäure, jedes gemäß seiner Löslichkeit in Abhängigkeit von der Kationen- bzw. Wasserstoffionenkonzentration zusammen vorhanden sind. Die niedrigsten Werte stellten dann das Gleichgewicht gegenüber allen Ionen dar. Gerade in der Zone, in der Harnsäure und Urat in gleicher Konzentration vorhanden sind, bei p_H 5,8—6,2 wurden bei verschiedenen Pufferlösungen die höchsten Werte gefunden: so bei A, Na, KNa. In dieser Zone begegnen wir aber auch den größten Unterschieden zwischen den einzelnen Reihen. Im Sinne der oben gegebenen Auffassung sind wir hier im Gebiete der gegenseitigen Neutralisation

Tabelle 5.

Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit des Natriumurats. Die Werte beziehen sich auf Harnsäure, Gramm pro Liter. Über die Abkürzungen der Pufferlösungen vgl. oben.

p_H	C	C	p_H	A	Na	KNa	K	a	B
				1. Bei 18°.					
2,97	0,0256		3,24	0,0175–0,043				0,025	
4,25	0,045	0,045	4,0	0,024—0,053				0,028	
4,39	0,097	0,058						0,028	
4,47	0,088	0,059							
4,7	0,074	0,064						0,050	
5,0	0,067	0,064		0,059				0,062	
5,27	0,047		5,3	0,038–0,058				0,109	
5,43	0,042								
5,6	0,047			0,041–0,076	0,072–0,143	0,15	0,166	0,166	
5,76	0,037								
6,0					0,042–0,089	0,135—0,222	0,18—0,235	0,229	
6,4	0,02				0,043–0,063	0,069—0,2	0,40—0,23		
6,7	0,027								
6,8					0,035	0,049—0,073	0,38—0,492		
7,0					0,038	0,04–0,093	0,42—0,649		0,04
7,4							0,746		
7,6					0,015	0,04	0,64		0,039
8,0					0,031	0,031	0,609		0,033
									NaB
9,67									0,03
11,08									0,05
				2. Bei 37°.					
3,84								0,077	
5,0								0,25	
5,6							0,57	0,675	
6,0							0,34		
6,4							0,93		
7,0							1,12		

von Harnsäure und Urat und daher auch der größten Ausflockungsgeschwindigkeit. Die Azetatreihen treten aber gegenüber den Phosphatreihen nur wenig hervor. Das mag wohl daran liegen, daß in dem vergleichbaren Teil über p_H 5,6 die Natriumionenkonzentration des Azetats schon wesentlich stärker hemmen muß, als die geringere der Phosphate. Ganz anders verhalten sich die Zitratreihen. Hier wurde in einer Reihe das Maximum bei p_H 4,39 mit 0,097 g U^-/l gefunden, also 2—4mal mehr als in Azetatreihen vom gleichen p_H oder 4mal mehr, als wenn

wir von Harnsäure ausgingen. Und dabei ist zu bedenken, daß wir bei diesem p_H nur noch Harnsäure und kein Urat mehr haben. Wir können uns vorstellen, daß die Zitronensäure eine feinere Dispersion der hydrolytisch entstandenen Harnsäure und damit eine höhere Löslichkeit bewirke. Da bei unseren Versuchen die Natriumionenkonzentration rasch steigt, drückt sie stark auf die Löslichkeit.

Diese senkende Wirkung tritt nun nicht ein bei den Puffergemischen, die keine Natriumionen enthalten, also bei a und K. Da tritt vielmehr ein deutlicher Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration hervor. Beachtenswert ist, daß, wie bei A, die Kurve erst von da ab steiler wird, wo neben Harnsäure auch Urat in Lösung sein kann, also von p_H 4,4 an, daß die beiden Azetatkurven bis 5,0 zusammen verlaufen, und daß die a-Kurve kontinuierlich in die K-Kurve übergeht. Es liegt also hier wieder eine Gesetzmäßigkeit vor. Wenn wir die Differenzen der höchsten Werte der a- und K-Kurve gegenüber der für 18° berechneten Harnsäurekurve bilden, ergibt sich jedesmal die Hälfte des, nach der Kurve von Henderson und Spiro (21), auf das Urat fallenden Anteils bei einer Löslichkeit unseres Urats von 0,74 g Harnsäure/l, bis die Löslichkeit bei p_H 7,2 erreicht ist (Tabelle 6). Diese Berechnungsart geht aber nur für Zimmertemperatur. Bei 37° finden sich wieder ganz andere Verhältnisse. Ein weiteres Studium dieser Kurven könnte vielleicht Aufschlüsse über die Mizellenzusammensetzung geben.

Tabelle 6.

p_H	4,5	4,8	5,0	5,5	5,6	5,8	6,0	6,4	6,5	7,0
% Urat	2	6,5	12	30	34,3	44	52	75	77,5	90
Harnsäure in g/l berechnet	0,025	0,026	0,027	0,034	0,038	0,046	0,058	0,112	0,13	0,36
½ Urat als Harnsäure in g/l	0,007	0,024	0,044	0,11	0,127	0,162	0,192	0,279	0,29	0,32
Summe	0,032	0,050	0,071	0,144	0,165	0,208	0,250	0,391	0,42	0,68
Gefunden	0,031	0,050	0,062	0,13	0,166	0,20	0,235	0,40	0,415	0,646

V. Die Harnsäure ein Kolloidelektrolyt?

In einer kürzlich erschienenen Arbeit wiesen H. Freundlich und L. Farmer Loeb (20), hauptsächlich an Hand von Leitfähigkeitsmessungen und gestützt auf die Resultate einiger anderer Forscher darauf hin, daß sich das Natriumurat auch in verdünnten Lösungen (0,005—0,008 Mol) wie ein Kolloidelektrolyt verhalte, in Analogie zu den von McBain und Zsigmondy und ihren Schülern (24) studierten Seifenlösungen.

Da die Urate, und das gilt in noch höherem Maße von der Harnsäure, so schwer löslich sind, ist es begreiflich, daß die Frage, ob sie kolloidal gelöst sein können, so lange unentschieden blieb. Denn in verdünnten Lösungen verhalten sich solche Substanzen wie Elektrolyte. Auch die Seifenmizellen werden bei zunehmender Verdünnung so klein, daß sie im Ultramikroskop unsichtbar werden und die gewöhnlichen Ultrafilter aus Kollodium passieren. Natürlich zeigen solche Lösungen auch nicht mehr die Eigenschaften der klassischen Kolloidlösungen, und nur gewisse Eigentümlichkeiten lassen uns schließen, daß wir den strukturellen Bau der einzelnen Teilchen analog demjenigen der größeren Teilchen auffassen dürfen.

Wir wiesen bei der Besprechung unserer Versuche schon mehrfach auf Analogien zu den Schadeschen Versuchen an Uratgallerten hin und wollen hier nochmals zusammenfassend darauf zurückkommen.

Das schon erwähnte eigenartige Verhalten der Lösungen von Natriumurat um p_H 6,0 herum (5,5—6,5), besonders die gelegentlich beobachteten großen Differenzen in den zusammen behandelten Lösungen, erinnern stark an das Ausflocken von Kolloiden am isoelektrischen Punkt.

Auffallend ist auch die starke Herabsetzung der Löslichkeit des Natriumurats in Lösungen, die Natriumionen enthalten. Die Werte sinken bis zur »partiellen« Löslichkeit der Harnsäure. Das kommt einer vollständigen Zurückdrängung der Dissoziation gleich, obgleich die hydrolytisch gebildete Harnsäure eine durch die H-Ionen bedingte Löslichkeitserhöhung zeigen sollte. Das erinnert an die Ausflockung der Kolloide durch Salze.

Im Gegensatz dazu stellt sich die Harnsäure, auch bei relativ hoher Natriumionenkonzentration, z. B. bei Na als Pufferlösung ganz gesetzmäßig nach der Wasserstoffionenkonzentration ein, scheinbar ohne daß das gebildete Natriumurat mit den Natriumionen reagiert.

In Uratlösungen ist die Harnsäure fast ebenso löslich wie in Wasser.

Alle diese Befunde lassen uns auf Mizellenbildung schließen. Wir hätten dann mit dem Symbol von Zsigmondy zu schreiben

$$\boxed{x\ NaHU,\ y\ HU,\ z\ U^-}\ z\ Na^+ \text{ bzw. } H^+,$$

wenn NaHU undissoziiertes Natriumurat, HU undissoziierte Harnsäure, U^- Harnsäureionen bedeutet. Der ionogene Teil ist reaktionsfähig (33), der undissoziierte Teil reagiert nur sehr langsam.

Wie nach H. Freundlich die Pentathionsäure bei den Schwefelsolen Sven Odéns, nach Wo. Pauli die Goldsäure bei Goldsolen, nach

R. Zsigmondy das Kaliumstannat bei Zinnsäuresolen stabilisierend wirkt, so können wir die Harnsäure und vielleicht auch das Kaliumurat als Schutzkolloide für das Natriumurat ansehen. Diese Funktion kann die Harnsäure auch noch bei Blutreaktion erfüllen, da dort immer noch etwa 5% Harnsäure vorhanden sind. Sie kommt aber in höherem Maße im Urin in Betracht, in den vorwiegend Natriumurat übertritt und wo wir analoge Verhältnisse haben, wie bei unseren Versuchen mit Natriumurat. Für Blut und Gewebe dürften hingegen die Versuche mit Harnsäure als Ausgangskörper wichtig sein, da beim Abbau der Nukleinsäuren sicher nicht immer das Urat entsteht, sondern Harnsäure, die sich dann, wie in unseren Versuchen, vorwiegend in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration lösen kann. Dadurch besteht die Möglichkeit zur Bildung von Lösungen, die in bezug auf das Löslichkeitsprodukt von Natriumurat übersättigt sind. Unter geeigneten Bedingungen kann dann das überschüssige Natriumurat ausfallen.

P. Rona und W. B. Meyer (32) fanden, daß Kalium- und Natriumionen in Lithiumuratgallerten vollkommen aufgenommen wurden, unter teilweiser Verdrängung der Lithiumionen und sie nehmen an, daß sich dabei das undissoziierte Kaliumurat bilde. Wenden wir diese Befunde auf unsere Lösungen an, so würde z. B. bei einer Lösung von Natriumurat in K als Pufferlösung das Kalium in die Mizellen eintreten und so trotz der hohen Kaliumionenkonzentration das entstandene Kaliumurat nicht ausfallen. Auf diese Art wird wohl auch Tabelle 6 ihre Erklärung finden.

Die Kationen beeinflussen in unseren Versuchen die Löslichkeit der Harnsäure in der gleichen Reihenfolge, wie sie nach Schade die Kolloidbildung begünstigen: $NH_4 < Na < K < Li$.

Wir wiesen schon mehrfach auf den Einfluß der Anionen hin. Die Begünstigung der Löslichkeit der Harnsäure in der Reihenfolge $Cl = PO_4 <$ Zitrat $\leqq$ Azetat $<$ Laktat erinnert an die bekannte Hofmeistersche Reihe. Dies kann allerdings nicht als Beweis angesehen werden, daß die Harnsäure teilweise kolloidal gelöst sei, da die Reihe auch in Systemen gilt, die sicher nicht kolloidal sind (vgl. 24 und 26).

Wir kommen damit zur Frage, ob wir auch die Harnsäure als Kolloidelektrolyten auffassen dürfen. Auf Grund unserer Versuche läßt sich die Frage nicht sicher entscheiden. Wir möchten aber doch annehmen, daß die Harnsäure in den Lösungen, in denen kein Urat mehr vorhanden ist, Mizellen bilden kann, an deren Oberfläche sich die Anionen anreichern und die Löslichkeit dadurch erhöhen, daß sie die Aggregation der Mizellen hemmen, also den Dispersionsgrad erhöhen.

Ähnlich dürfte auch die konzentrierte Schwefelsäure wirken, die die Löslichkeit der Harnsäure erhöhen soll. Diese Auffassung deckt sich mit der oben gegebenen, daß die Löslichkeitserhöhung auf Hydrotropie beruhe, denn auch die können wir uns ja so vorstellen. Reine Harnsäurelösungen werden aber keine kolloidalen Eigenschaften zeigen, weil sie viel zu verdünnt sind. Es hält doch auch bei den Uraten, die viel löslicher sind, schwer, Konzentrationen zu erreichen, in denen die Erscheinungen der klassischen Kolloidik nachgewiesen werden können, weil diese doch im wesentlichen von der Teilchengröße abhängig sind. Darum kann man eigentlich auch nur von den Uraten als Kolloidelektrolyten sprechen.

VI. Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Ausscheidung der Harnsäure.

Nachdem wir gesehen hatten, daß die Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit der Harnsäure und der Urate einen so großen Einfluß ausübt, interessierte uns die Frage, ob sie nicht auch auf die Ausscheidung aus dem Organismus wirke.

A. Bethe (44) hatte auf Grund seiner Versuche über den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Permeabilität toter Membranen und auf die Resorption und Exkretion von Farbstoffen Versuche über Harnsäureausscheidung bei Kaninchen gemacht, die aber zu keinen eindeutigen Resultaten führten. Nach seiner Auffassung müßte durch Säure die Ausscheidung der Harnsäure begünstigt, durch Basen gehemmt werden. Er wies darauf hin, daß bei Tauben, die im wesentlichen Harnsäure ausscheiden, der Harn stark sauer ist, was bei diesen Pflanzenfressern überrascht, aber für seine Theorie sprechen würde. Wenn also Zufuhr von Säure die Aufnahme der Harnsäure in die Zellen hemmen, ihre Ausscheidung aber begünstigen würde, müßte durch Säure die Ausscheidung der Harnsäure vermehrt werden. Umgekehrt würde durch Zufuhr von Alkalien die Ausscheidung abnehmen.

In Übereinstimmung mit dieser Auffassung fanden Bickel und Moustafa Kemal (35), daß die Harnsäureausscheidung durch alkalische Wässer vermindert wird und Ambard und Wolf (36) fanden nach HCl-Zufuhr die Harnsäureausscheidung vermehrt.

Um von Schwankungen der Resorption unabhängig zu sein und eine möglichst starke Variation der Wasserstoffionenkonzentration zu erzielen, injizierten wir die Lösungen in eine Halsvene und fingen den Urin aus einer Blasenkanüle auf. Die Versuche fanden an Kaninchen in Urethannarkose statt.

Wir injizierten körperwarme Lösungen von 0,1 g Harnsäure in 200 ccm m/5 Natriumphosphatpufferlösung von p_H 7,8 bzw. p_H 6,0. Beim ersten Tier injizierten wir abwechslungsweise je 50 ccm einer Lösung in 10 Minuten, jeweils unterbrochen durch eine Pause von 8 Minuten. Es wurde mehrfach 10 ccm Blut entnommen. Alle 4—5 Minuten wurden die Uringläser gewechselt. Beim zweiten Tier wurden je 48 ccm in 12 Minuten injiziert mit 12 Minuten Pausen. Die Uringläser wurden wieder alle 4 Minuten gewechselt. Beim dritten Tier injizierten wir zuerst 40 ccm der Lösung von p_H 7,8 in $^1/_2$ Stunde, nachher nurmehr 25 ccm der Lösungen in $^1/_2$ Stunde mit Pausen von $^1/_2$ Stunde. Die Uringläser wurden beim Übergang von einer Versuchsphase in die andere gewechselt. Um die Abkühlung des Tieres zu verringern, wurde es mit einem Heizkissen bedeckt. Es lebte wesentlich länger als die beiden vorigen und zeigte fast keine Krämpfe, während die vorigen, besonders während der Injektion der sauren Lösung häufige Krämpfe zeigten. Beim vierten Tier injizierten wir je 35 ccm in 30—40 Minuten mit Pausen von 50—30 Minuten. Die Uringläser wurden wie beim vorigen Tier gewechselt. Das Tier war auch mit Heizkissen bedeckt und zeigte fast keine Krämpfe. Durch die viel langsamere Injektion in den beiden letzten Versuchen war auch die Diurese bedeutend geringer.

Tabelle 7.

Kaninchen 1.

Periode	Urin in ccm	p_H	mg U^- in Urinmenge	mg U^- in Periode	
Normal		8,1			
Alkalisch	7,4	6,7	1,88		
	12,3	6,9	3,69	5,57	
Pause	7,5	6,8	2,22		8,38
	2,2	6,8	0,59	2,81	
Sauer	11,0	6,8	3,34		
	10,2	6,7	3,98	7,32	
Pause	5,7	6,5	2,37		10,14
	1,3	6,3	0,45	2,82	
Alkalisch	12,0	6,35	4,8		
	11,0	6,5	4,71	9,51	
Pause	4,9	6,7	1,67	1,67	11,18
Sauer	10,0	6,3	5,26		
	8,2	6,35	3,69	8,95	11,66
Pause	6,4	6,4	2,71	2,71	
Alkalisch	6,9	6,35	2,64		
	5,9	6,35	2,05	4,69	

Kaninchen 2.

Periode	Urin in ccm	p_H	mg Harnsäure		
			in Urinmenge	in Periode	
Normal	(1)	7,2	0,066		
Alkalisch	2,4		0,70		
	4,2	6,6	1,26	1,96	
Pause	4,5	6,7	0,73		
	2,4	6,7	0,27		3,19
	2,0	6,6	0,23	1,23	
Sauer	2,8	6,5	0,35		
	4,0	6,5	0,84		
	5,8	6,5	1,04	2,23	
Pause	3,7	6,45	0,66		3,27
	3,3	6,5	0,21		
	3,5	6,4	0,17	1,04	
Alkalisch	3,2	6,5	0,40		
	3,2	6,5	0,70		
	3,0	6,5	0,65	1,75	
Pause	0,8		0,18		
	1,0		0,40		2,81
	1,9	6,2	0,48	1,06	
Sauer	1,3		0,14		
	1,1		0,15		
	3,2	6,15	0,86	1,15	
Alkalisch	7,0	6,35	0,35	0,35	

Kaninchen 3.

Periode	Urin in ccm	p_H	mg U^-		
			in Urinmenge	in Periode	
Normal	(1)	7,6	0,076		
Alkalisch	13,0	5,3	0,108	1,43	
Pause	10,2	6,0	0,32	3,3	4,73
Sauer	11,5	6,1	0,34	3,9	
Pause	11,0	5,7	0,156	1,72	4,62
Alkalisch	23,1	6,2	0,124	2,86	
Pause	6,8	5,7	0,2	1,36	4,22
Sauer	11,5	6,0	0,24	2,84	
Pause	6,0	6,0	0,22	1,32	4,16
Alkalisch	13,0	6,2	0,24	3,12	
Pause	9,9	6,3	0,114	1,16	4,28
Sauer	13,3	6,2	0,13	1,72	

Kaninchen 4.

Periode	Urin in ccm	mg Harnsäure in Urinmenge	mg Harnsäure in Periode	
Normal		Spur		
Sauer	7,0	0,37	2,59	
Pause	3,7	0,65	2,4	4,99
Alkalisch	23,7	keine	keine	
Pause	13,7	0	0	
Sauer	11,5	0,21	2,38	
Pause	6,5	0,21	1,38	3,76
Alkalisch	18,8	0,14	2,61	
Pause	3,6	0,15	0,55	3,16
Sauer	14,3	0,11	1,65	

Wie aus Tabelle 7 zu sehen ist, zeigte sich immer in der ersten sauren Phase ein starker Anstieg der Harnsäureausscheidung, in drei Fällen sogar die höchste Ausscheidung des betreffenden Versuchs.

Bei Kaninchen 1 waren wohl die Blutentnahmen auf die Ausscheidung und die Diurese von Einfluß, denn auch bei Kaninchen 2 vermochte eine Blutentnahme aus der anderen Carotis die Ausscheidung wieder in Gang zu bringen, als diese schon stark darniederlag. Ganz besonders interessant ist Kaninchen 4, wo mit der sauren Phase begonnen wurde und in der alkalischen Periode gar keine Harnsäure ausgeschieden wurde. Die höchsten Ausscheidungsmengen gingen aber nur teilweise mit dem tiefsten p_H einher. Die Diurese ist nicht von wesentlichem Einfluß auf die Ausscheidung der Harnsäure, denn mehrmals ist in der alkalischen Phase die Diurese stärker, die Harnsäureausscheidung aber geringer.

Wir können uns den Vorgang folgendermaßen vorstellen: Durch die Säuerung ist die Aufnahmefähigkeit von Harnsäure in die Zellen vermindert, darum wird sie vermehrt durch die Nieren ausgeschieden, wo sie aus dem gleichen Grunde nur in vermindertem Maße rückresorbiert werden kann. Umgekehrt kann die Harnsäure in der alkalischen Phase in die Gewebe aufgenommen werden und wird trotz teilweise vermehrter Diurese vermindert ausgeschieden. Diese Erfahrungen sprechen also dafür, daß die Harnsäure nicht von den Epithelien der Tubuli sezerniert wird, sondern daß sie aus den Glomerulis austritt und dann je nach Umständen rückresorbiert werden kann.

Natürlich kommen auch andere Erklärungsmöglichkeiten in Betracht, so z. B., daß im Sinne von Pütter-Fleury (45) unter dem Einflusse der Säure mehr von der »exkretfähigen« Modifikation der Harnsäure gebildet wird.

Der scheinbare Widerspruch, daß verschiedentlich in der zweiten alkalischen Phase mehr Harnsäure ausgeschieden wurde, als in der vorhergehenden sauren Phase, klärt sich auf, wenn wir das p_H des Urins beobachten. In allen Fällen wird der ursprünglich alkalische Urin schon sofort nach der ersten, meist alkalischen, Injektion sauer, um nie mehr alkalisch zu werden. Dadurch wird nach der obigen Auffassung die Rückresorption gehemmt und mehr Harnsäure ausgeschieden.

Bei Kaninchen 1 sinkt das p_H nach der sauren Periode bis auf 6,3, bleibt aber während der Injektion des alkalischen Gemisches fast ebenso sauer und die Harnsäureausscheidung steigt an. In der Pause wird der Urin zwar wieder etwas alkalischer, mit der Injektion des sauren Gemisches fällt das p_H aber sofort wieder und jetzt wird noch etwas mehr Harnsäure ausgeschieden.

Weiter ist beachtenswert, daß eine untere Grenze zu bestehen scheint, in dem Sinne, daß bei zu stark saurem Urin die Harnsäureausscheidung wieder sinkt, was wir bei Kaninchen 3 verfolgen können. Da sinkt bei der Injektion des alkalischen Gemisches das p_H auf 5,3 bei einer Harnsäureausscheidung von 1,43 mg, in der Pause steigen p_H und Harnsäureausscheidung parallel auf 6,0 bzw. 3,3 mg. In der darauffolgenden sauren Phase sehen wir das Umgekehrte. Diese Regulation können wir nach unseren Versuchen mit Natriumurat sehr gut begreifen und wir sehen, daß der Organismus die Tendenz hat, die günstigsten Ausscheidungsbedingungen zu schaffen. Dabei ist die Wasserstoffionenkonzentration nur ein Faktor. Ebenso wichtig sind die anderen Ionen, besonders die Kaliumionen, deren Überwiegen über die Natriumionen die Harnsäureausscheidung ebenfalls begünstigt, wie wir schon in einer früheren Mitteilung ausführten (11).

Ähnliche Veränderungen der Wasserstoffionenkonzentration zum Schutze der Niere oder zu vermehrter Ausscheidung wurden mehrfach beobachtet. So fand A. Ellinger (40), daß Kantharidin bei alkalischem Urin nichts schadet. Bei Hunden und Igeln, die mit Fleisch gefüttert waren, und bei Haferkaninchen wurde der Urin nach Kantharidininjektion spontan alkalisch. Weiter fand Ellinger, daß bei alkalischem Urin die Dauer der Ausscheidung der Salizylsäure auf die Hälfte herabgesetzt sei, und tatsächlich wird nach Zufuhr von Salizylsäure der Urin alkalischer. Diese sinnvolle Reaktion steht im Widerspruch zur Bethe-

schen Theorie und zum Säurecharakter, beruht aber nach W. Veil und Graubner (42) wohl auf zentraler Wirkung. Nach ihren Untersuchungen wird bei Kombination von Salizylsäure und Coffein die alkalische Reaktion des Urins noch stärker und zudem wird durch Coffein die Rückresorption gehemmt, also die Salizylsäureausscheidung weiter befördert. Nach A. Ellinger (41) dürfte die Hemmung der Rückresorption durch Coffein auf Herabsetzung des Quellungsdruckes der Eiweißkörper zurückzuführen sein, was aber von Oehme (43) bestritten wird.

In unseren Versuchen fanden wir also im wesentlichen die Bethesche Anschauung bestätigt.

VII. Rückschlüsse auf die Therapie.

Fassen wir im Hinblick auf die Therapie der Gicht und der Harnsäuresteine unsere Versuche ins Auge, so ergibt sich einwandfrei, daß eine Alkalisierung des Körpers mit Natriumionen ungeeignet ist, um die Harnsäure leichter löslich zu machen und besser auszuschwemmen. Denn die Harnsäure kreist im Organismus schon vorwiegend als Natriumurat und kann darum höchstens noch unlöslicher gemacht werden. Ebenso wird die Ausscheidung nicht nur nicht begünstigt, sondern gehemmt. Das würde aber für die »Säuretherapien« sprechen, das Wort ganz allgemein gemeint, auch in bezug auf säuernde Nahrung, wie sie von vielen Seiten empfohlen wird. Durch lange fortgesetzte »Säuretherapie« besteht aber andererseits die Gefahr, daß die zur Verfügung stehende Alkalimenge sinkt, d. h. daß die Pufferkapazität geringer wird. Wie ich in einer Arbeit mit Herrn F. Leuthardt zusammen zeigen konnte (12), sinkt dadurch die Löslichkeit der Harnsäure. Diese Herabsetzung der Pufferkapazität wird sich nun nicht zuerst im Blute und in gut durchströmten Geweben bemerkbar machen, sondern gerade an den schlecht durchbluteten Stellen, wie den Gelenkenden. Dadurch bietet aber die Säuretherapie in ätiologischer Hinsicht keinen Vorteil.

Andererseits wird eine vorwiegend pflanzliche Kost mit ihrer relativ hohen Kaliumzufuhr und der Vermehrung der Kaliumsalze im Urin zum mindesten die Ausscheidung der Harnsäure begünstigen, worauf schon früher hingewiesen wurde (11, S. 586). Es muß dabei aber auch auf eine genügende Zufuhr von Natriumionen geachtet werden, da die Kaliumionen als Zellionen die Natriumionen in ihrer neutralisierenden Funktion nicht ersetzen können. Bei der Gicht wird die Behandlung der Stoffwechselkrankheit das wichtigste sein, deren Aufklärung immer noch zu wünschen übrig läßt.

VIII. Zusammenfassung.

1. Der Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration auf die Löslichkeit der Harnsäure und des Natriumurats wurde durch Versuche mit mehreren neuen Puffergemischen bestätigt.

2. Die dabei beobachteten Unregelmäßigkeiten lassen sich zum großen Teil verstehen, wenn wir die Urate als Kolloidelektrolyte auffassen und die hydrotrope Wirkung verschiedener Anionen in Betracht ziehen.

3. Die Einwirkung verschiedener Substanzen, insbesondere von Atophan auf die Löslichkeit der Harnsäure wurde in Pufferlösungen nachgeprüft und gefunden, daß ein großer Teil der Löslichkeitserhöhungen auf Verschiebung der Wasserstoffionenkonzentration beruht.

4. Durch Tierversuche konnte gezeigt werden, daß Säurezufuhr die Ausscheidung der Harnsäure begünstigt.

Literatur.

1. v. Kohler, Ergebn. d. inn. Med. 1919, Bd. 17, S. 473. Vgl. E. Fischer, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 1899, Bd. 32, S. 435. — 2. His und Paul, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1900, Bd. 31, S. 1. — 3. H. Biltz und L. Herrmann, Liebigs Ann. d. Chem. 1923, Bd. 431, S. 104. — 4. Ausführlich bei Gudzent, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 56, S. 150. — 5. Gudzent, a. a. O. und 1909, Bd. 60, S. 25 und 38; Bd. 63, S. 455. — 6. Ringer, Ebenda 1910, Bd. 67, S. 332. — 7. Hulett, Zeitschr. f. physikal. Chem. 1901, Bd. 37, S. 385; 1904, Bd. 47, S. 357. — 8. Kohler und Krüger, Zeitschr. f. klin. Med. 1923, Bd. 97, S. 381. — 9. Michaelis, Die Wasserstoffionenkonzentration, 2. Aufl., 1922. — 10. Jung, Helvetica chim. acta 1922, Bd. 5, S. 688. — 11. Derselbe, Ebenda 1923, Bd. 6, S. 562. — 12. Jung und Leuthardt, Dtsch. med. Wochenschr. 1926, Nr. 47. — 13. Clark, The hydrogen ion concentration, Baltimore 1920. Kolthoff, Der Gebrauch der Farbenindikatoren, 3. Aufl., 1926. — 14. Mc Ilvaine, Journ. of biol. chem. 1921, Bd. 49, S. 183. Vgl. Rona, Prakt. d. physiol. Chem. Berlin 1926, I. Teil, S. 58. — 15. St. R. Benedict und E. H. Hitchcock, Journ. of biol. chem. 1915, Bd. 20, S. 619. — 16. H. Biltz, Berlin. chem. Ber. 1921, Bd. 54, S. 1676. — 17. R. Stern, Biochem. Zeitschr. 1925, Bd. 159, S. 195. — 18. Harpuder, Ebenda 1924, Bd. 148, S. 344. — 19. Schade, Zeitschr. f. klin. Med. 1922, Bd. 93, S. 1. — 20. H. Freundlich und L. Farmer Loeb, Biochem. Zeitschr. 1927, Bd. 180, S. 141. — 21. L. I. Henderson und K. Spiro, Ebenda 1908, Bd. 15, S. 114. Vgl. M. O. Guillaumin, Bull. de la soc. de chim. biol. 1924, Bd. 6, S. 14. — 22. M. v. Smoluchowski, Zeitschr. f. physikal. Chem. 1918, Bd. 92, S. 129. — 23. Barkan, Zeitschr. f. Biol. 1922, Bd. 76, S. 257; Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 146, S. 446. — 24. Mc Bain, Zeitschr. f. physikal. Chem. 1911, Bd. 76, S. 179; Ber. d. Dtsch. chem. Ges. 1910, Bd. 43, S. 321; Journ. of the Americ. chem. soc. 1920, Bd. 42, S. 426; Kolloid-Zeitschr. 1926, Bd. 40, S. 1. Zsigmondy, Zeitschr. f. physikal. Chem. 1921, Bd. 98, S. 14; 1922, Bd. 101, S. 292; 1926, Bd. 124, S. 145. — 25. Rüdel, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1892, Bd. 30. Vgl. Harpuder, a. a. O. —

26. J. Loeb, Proteins and the Theorie of kolloidal Behaviour, New York 1922. — 27. Gudzent, a. a. O. 1909, Bd. 63, S. 455. — 28. R. Stern, a. a. O. und Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 151, S. 268. — 29. C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 76, S. 107. — 30. Derselbe, a. a. O. S. 124 und 169. — 31. Derselbe, a. a. O. S. 139. — 32. Rona und Meyer, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 143, S. 161. — 33. Wo. Pauli und E. Valko, Zeitschr. f. physikal. Chem. 1926, Bd. 121, S. 161. — 34. H. Bechhold und Ziegler, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 64, S. 480. — 35. Bickel und Moustafa Kemal, Berlin. Klin. Wochenschr. 1920, S. 1072. — 36. L. Ambard et M. Wolf, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1924, Bd. 90, S. 786. — 37. Kohler, Zeitschr. f. klin. Med. 1919, Bd. 87, S. 190 und 339. — 38. Kohler, Harpuder, Stern, a. a. O.; Rangier, Bull. de la soc. de chim. biol. 1924, Bd. 6, S. 935; Maillard, Ebenda 1923, Bd. 5, S. 930; Ambard et Wolf, a. a. O.; Chauffart, Brodin, Grigaut, Cpt. rend. 1924, Bd. 91, S. 937. — 39. Pfeiffer, Berlin. klin. Wochenschr. 1894, S. 913 und 934. — 40. A. Ellinger, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 345. — 41. Derselbe, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1921, Bd. 91, S. 1. — 42. W. H. Veil und W. Graubner, Ebenda 1926, Bd. 117, S. 208. — 43. C. Oehme, Ebenda 1924, Bd. 102, S. 40. — 44. A. Bethe, Biochem. Zeitschr. 1922, Bd. 127, S. 18. — 45. A. Pütter, Die Drei-Drüsentheorie der Harnbereitung. Berlin 1926.